

- (9)胡在林. 反相高效液相色谱法测定苯磺酸氨氯地平胶囊的含量和有关物质(J). 中国药业 2011 20(12):28-30.
- (10)徐国津,李新春. 高效液相色谱法测定苯磺酸氨氯地平的含量及有关物质(J). 中国药理学杂志 2008 43(1):60-63.
- (11)牛晓强,赵亮,李云兰,等. 高效液相色谱法测定苯磺酸氨氯地平片的含量及有关物质(J). 中国医院药学杂志 2007 17(11):1534-1536.

## 不同厂家奈韦拉平片的溶出度对比研究

伊 丽(厦门大学附属第一医院药学部 厦门 361003)

**摘要:**目的 考察国产奈韦拉平片与进口制剂的体外溶出度情况,并比较其体外溶出相似性。方法 分别考察各厂家奈韦拉平片在 pH 2.0 磷酸盐缓冲液中的溶出度,并比较了国产奈韦拉平片与进口制剂分别在 pH 1.2 盐酸水溶液、pH 2.0 磷酸盐缓冲液、pH 4.5 醋酸盐缓冲液、pH 6.8 磷酸盐缓冲液 4 种介质中溶出行为相似性。结果 各厂家奈韦拉平片在 pH 2.0 磷酸盐缓冲液 60min 时溶出度均高于 75%;有 3 个厂家的奈韦拉平片在 4 种溶出介质中的溶出曲线与进口制剂相似。结论 不同厂家生产的奈韦拉平片溶出行为有显著差异,可能会影响药物在体内的生物利用度。

**关键词:** 奈韦拉平片; 体外溶出度; 溶出曲线; 溶出相似性

中图分类号: R927 文献标识码: A 文章编号: 1006-3765(2017)-03-0887-0071-04

## Comparative Studies on the Dissolution of Nevirapine Tablets from Different Manufacturers

YI Li( Department of Pharmacy ,First Affiliated Hospital of Xiamen University ,Xiamen 361003 ,China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To investigate the in vitro dissolution of nevirapine tablets from different manufacturers and imported preparation and to compare their in vitro dissolution similarity. **METHODS** The in vitro dissolution of the products from 4 different manufacturers were investigated in pH 7.2 phosphate buffer solution. And compared the similarity of 3 different manufacturers and imported preparation in 5 kinds of media: pH 1.2 hydrochloric acid solution ,pH 4.5 acetate buffer solution ,pH 6.8 phosphate buffer solution ,pH 7.2 phosphate buffer solution and water. **RESULTS** The dissolution rate of nevirapine oral suspension from 4 different manufacturers reached more than 80% within 60min. The dissolution profiles of nevirapine oral suspension from 2 different manufacturers were similar to imported preparation. **CONCLUSION** There are significantly difference among the quality of nevirapine oral suspension from different manufacturers ,which may influence the drug bioavailability in vivo.

**KEY WORDS:** Nevirapine tablets; In vivo dissolution; Dissolution profile; Similarity

体外溶出度(In vitro dissolution)实验是评价口服制剂内在质量的重要指标之一,科学、有效的体外溶出度实验已成为证明药物体内释放特性的一种简单、廉价而不失严谨的实验室检测方法<sup>(1)</sup>,多介质的溶出曲线的测定已成为欧洲、美国和日本等国家药物审评机构全面和准确地评价口服制剂内在品质的一种重要手段<sup>(2)</sup>,目前,我国药物审评机构已采用了多介质溶出曲线方法来评价同品种不同药品生产企业的质量一致性。

奈韦拉平(Nevirapine)是由德国 Boehringer Ingelheim 制药公司研发开发的第一个非核苷类逆转录酶抑制剂,其作用机制是通过与 HIV-1 的逆转录酶直接连接来阻断 RNA 依赖和 DNA 依赖的 DNA 聚合酶活性<sup>(3,4)</sup>。大量临床试验证明,奈韦拉平具有疗效显著、不良反应小等特点,已经成为世界上公认的用于治疗艾滋病的一线用药<sup>(5)</sup>,目前已在欧盟、美国、日本以及我国等多个国家上市。奈韦拉平属于生物药剂学分类系统(BPS) II 类药物,具有低溶解、高渗透特性,因此奈韦拉平的溶出速率直接影响药物在体内吸收速度与程度。

鉴于上市销售的奈韦拉平片厂家很多,为了评价各厂家制剂质量的差异,笔者选择了 4 个厂家的奈韦拉平片,考察国

作者简介:伊 丽,女(1982.6-)。主管药师,主要从事医院药剂学与药物分析相关研究工作。

产品与原研品在不同溶出介质中的溶出曲线,同时采用相似因子  $f_2$  法评价其相似性,为其临床使用提供参考。

## 1 仪器与材料

ZRS-8G 智能溶出试验仪(天津天大天发科技有限公司);UV-3600 紫外可见分光光度计(日本岛津公司)

奈韦拉平片 A(德国 Boehringer Ingelheim 制药公司生产,批号:639814);奈韦拉平片 B(国内 B 厂家生产,批号:20160218)、奈韦拉平片 C(国内 C 厂家生产,批号:20151059);奈韦拉平片 D(国内 D 厂家生产,批号:160105),规格:200mg。

## 2 方法与结果

**2.1 溶出介质的配制** pH 6.8 磷酸盐缓冲液:取 0.2mol · L<sup>-1</sup> 磷酸二氢钾溶液 250mL 和 0.2mol · L<sup>-1</sup> 氢氧化钠溶液 112.0mL 混合后,加水稀释至 1000mL; pH 4.5 醋酸盐缓冲液:取 2.0mol · L<sup>-1</sup> 醋酸溶液 14.0mL 和醋酸钠 2.99g,加水溶解并稀释至 1000mL,摇匀,即得; pH 2.0 磷酸盐缓冲液:取磷酸 3.9mL 和磷酸二氢钠 5.73g,加水溶解并稀释至 1000mL,摇匀,即得; pH 1.2 盐酸溶液:取 9.0mL 浓盐酸加水稀释至 1000mL,摇匀,即得。

**2.2 奈韦拉平饱和溶解度测定** 取奈韦拉平原料药足量分散到 4 种 pH 值溶出介质中,37℃ 恒温水浴搅拌 24h,取出 5mL 饱和药物溶液,经 0.45μm 微孔滤膜过滤,并用相应的溶出介质稀释一定倍数,并以 4 种溶出介质为空白对照,在 313nm 处测定吸光度值(A),按外标法计算奈韦拉平在 4 种溶出介质中的饱和溶解度,结果(见表 1)。

表 1 奈韦拉平在不同介质中的饱和溶解度和漏槽条件 (n=3)

介质溶液 pH 值	溶解度(μg · mL <sup>-1</sup> )	漏槽条件(C <sub>s</sub> /C <sub>d</sub> ) <sup>*</sup>
pH 1.2	425.1 ± 0.9	1.91
pH 2.0	375.3 ± 0.6	1.69
pH 4.5	153.1 ± 0.4	0.69
pH 6.8	68.1 ± 0.3	0.31

注:Cs 表示奈韦拉平在不同介质中饱和溶解度;Cd 表示奈韦拉平片(规格:200mg)完全溶解在 900mL 溶出介质中的浓度。

奈韦拉平在 4 种溶出介质中的溶解度均较低,均未达到漏槽条件(C<sub>s</sub>/C<sub>d</sub> ≥ 3)。随着 pH 的降低药物溶解度增大,这是由于奈韦拉平结构中存在仲氨基基团,在酸性条件下仲氨基基团形成离子化,可以增加药物的溶解度<sup>[6]</sup>。

## 2.3 方法学考察

**2.3.1 线性范围:**称取奈韦拉平对照品 10mg,精确称定,置 100mL 容量瓶中,加入乙醇溶解并稀释至刻度,定容,作为对照品贮备液(100μg · mL<sup>-1</sup>),分别精密移取 0.5、1.0、1.5、2.0、2.5mL 奈韦拉平对照品贮备液置 10mL 容量瓶中,以 4 种溶出介质稀释,定容,配制成药物浓度分别为 5.0、10.0、15.0、20.0、25.0μg · mL<sup>-1</sup> 的系列标准溶液,并分别以 4 种溶出介质为空白对照,在 313nm 处测定吸光度值(A)。以奈韦拉平浓度(C,μg · mL<sup>-1</sup>)对吸光度值(A)进行最小二乘法线性回归拟合。结果表明,奈韦拉平在 4 种溶出介质中药物浓度(5.0 ~ 25.0μg · mL<sup>-1</sup>)与吸光度值(A)线性关系良好。

表 2 奈韦拉平在不同溶出介质中性回归方程

介质 pH 值	浓度范围(μg · mL <sup>-1</sup> )	回归方程	r
1.2	5.0 ~ 25.0	A = 0.5669C + 0.0014	0.9999
2.0	5.0 ~ 25.0	A = 0.5721C1 - 0.0022	0.9998
4.5	5.0 ~ 25.0	A = 0.5688C + 0.0019	0.9999
6.8	5.0 ~ 25.0	A = 0.5710C + 0.0012	0.9999

结果表明,奈韦拉平在 4 种溶出介质中药物浓度与吸光度值线性关系良好,符合测定要求。

**2.3.2 精密度实验:**分别取 4 种溶出介质中药物浓度为 15.0μg · mL<sup>-1</sup> 的对照品溶液,以 4 种溶出介质为空白对照,分别在 313nm 处测定吸光度值(A),重复测定 6 次,计算 RSD 值。结果表明:4 种溶出介质中药物吸光度值 RSD 分别为 1.03%、0.69%、0.72%、1.21% (n=6),表明本方法精密度良好。

**2.3.3 回收率实验:**按处方量比例的 20%、60%、100% 精密称取奈韦拉平对照品,各 3 份,加入处方量辅料,加入甲醇溶解并稀释至刻度,分别精密量取对照品贮备液置 100mL 容量瓶中,分别加 4 种溶出介质配制成低、中、高浓度的回收率实验溶液,以 4 种溶出介质为空白对照,分别在 313nm 处测定吸光度值(A)。结果表明:奈韦拉平在 4 种溶出介质的平均回收率分别为 100.1% (RSD 0.81%)、99.7% (RSD 0.96%)、100.4% (RSD 1.08%)、99.9% (RSD 0.51%),表明回收率良好,辅料不影响药物的测定。

**2.3.4 稳定性试验:**取奈韦拉平片 A,分别取 4 种溶出介质按照溶出度测定方法依法操作,经过 30min 取出适量药物溶液,经 0.45μm 微孔滤膜过滤,并用相应的溶出介质稀释一定倍数,分别放置 0、1、2、4、6、8、12、24h 测定吸光度值(A),考察奈韦拉平在不同溶出介质中的稳定性。结果表明 4 种溶出介质中奈韦拉平吸光度值(A)的 RSD (n=8) 分别为 0.36%、0.51%、0.64%、0.48%,表明奈韦拉平在 4 种溶出介质中放置 24h 稳定。

**2.3.5 滤膜吸附性试验:**取奈韦拉平片 A,分别取 4 种溶出介质按照溶出度测定方法依法操作,经过 10、30、45min 取出适量溶出液,分别经离心(4000r · min<sup>-1</sup>, 5min)和 0.45μm 微孔滤膜处理,并用相应的溶出介质稀释一定倍数,在 313nm 处测定吸光度值(A),考察滤膜对奈韦拉平的吸附性。结果表明不同浓度的奈韦拉平在 4 种溶出介质中经离心和微孔滤膜处理,奈韦拉平吸光度值(A)几乎无差异,故滤膜吸附的影响可忽略不计。

**2.4 溶出度测定** 取 4 个厂家奈韦拉平片各 6 片,采用溶出度测定法(2015 年版“附录 X C”溶出度测定法第二法),参照 USP35 中关于奈韦拉平片溶出要求<sup>[7]</sup>:溶出介质为 pH 2.0 醋酸盐缓冲液,体积为 900mL,转速为 (50 ± 1) r · min<sup>-1</sup>,温度为 37 ± 0.5℃。在 60min 时取溶出液 5mL,经 0.45μm 微孔滤膜过滤,弃去初滤液,精密量取续滤液 2mL,置 10mL 容量瓶中,用溶出介质稀释至刻度,摇匀,作为供试品溶液。另配制浓度为 15.0μg · mL<sup>-1</sup> 的奈韦拉平对照品溶液,按照紫外-可见分光光度法,在 313nm 的波长处分别测定供试品溶液和对照品

溶液的吸光度,按照外标一点法计算奈韦拉平片的溶出量。溶出度限度要求不低于标示量的 80%,应符合规定。

表 3 4 个厂家奈韦拉平片的溶出度结果

来源	溶出度(%)								平均值 (%)	RSD (%)
A 厂家	93.2	96.2	94.6	90.7	92.1	98.1	94.2	2.89		
B 厂家	87.2	84.1	82.4	80.7	84.5	83.2	83.7	2.62		
C 厂家	92.1	96.2	94.8	93.1	97.1	94.7	94.7	1.97		
D 厂家	84.1	82.9	88.2	85.1	84.2	87.9	85.4	2.54		

溶出度结果表明:4 个厂家奈韦拉平片的溶出度均在 80% 以上,符合规定,但是 B、D 两个厂家的奈韦拉平片的溶出度较 A、C 厂家偏低(见表 3)。

**2.5 溶出曲线评价** 取 4 个厂家奈韦拉平片各 6 片,采用《中国药典》2015 年版“附录 X C”溶出度测定法第二法测定溶出度,参照 USP35 中关于奈韦拉平片溶出要求:溶出介质为 4 种溶出介质,体积为 900mL,转速为  $(50 \pm 1) \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ ,温度为  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 。分别在 5、10、15、30、45、60min 取样 5mL(其他溶出介质中可延长取样时间),经  $0.45\mu\text{m}$  微孔滤膜过滤,弃去初滤液,精密量取续滤液 2mL,置 10mL 量瓶中,用溶出介质稀释至刻度,摇匀,作为供试品溶液。另配制浓度为  $15.0\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  的奈韦拉平对照品溶液,按照紫外-可见光度法,在 313nm 的波长处分别测定供试品溶液和对照品溶液的吸光度,按照外标一点法计算奈韦拉平片的累积溶出量,并绘制溶出曲线图。

选用进口奈韦拉平片作为参比制剂,采用相似因子(Similarity factor  $f_2$ )法比较 4 个厂家奈韦拉平片在不同溶出介质中的相似性,结果(见图 1、表 4)。

表 4 不同厂家奈韦拉平片在 4 种溶出介质中的溶出曲线相似性比较

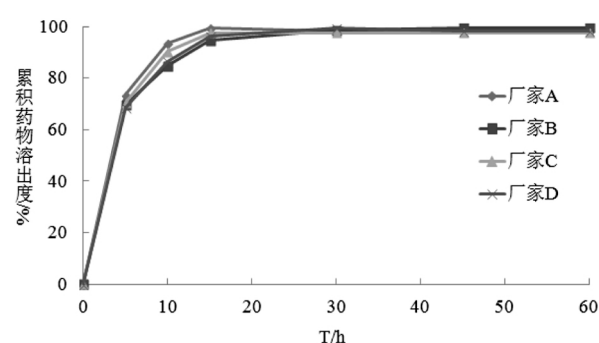
厂家	$f_2$			
	pH 1.2*	pH 2.0	pH 4.5	pH 6.8
A	/	/	/	/
B	/	42.1	48.2	64.1
C	/	78.4	85.1	89.1
D	/	43.7	38.1	62.9

\*:4 个厂家奈韦拉平片在 pH 1.2 溶液中 15min 时溶出度均超过 85%,因此未计算  $f_2$  相似因子

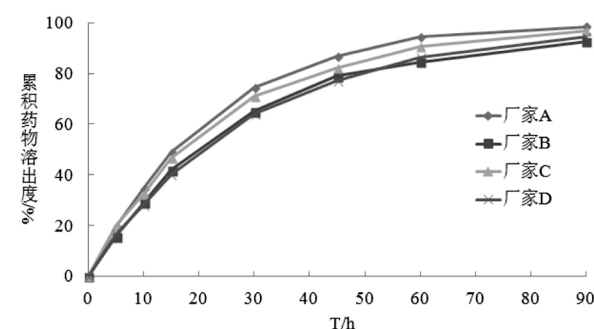
由溶出曲线相似性结果可见,进口奈韦拉平片在 pH 1.2 和 pH 2.0 两种溶出介质中可完全溶出,而在 pH 4.5、pH 6.8 两种溶出介质中延长取样时间药物均不能完全溶出,在 4 种溶出介质中只有 C 厂家与进口制剂溶出行为相似。

### 3 讨论

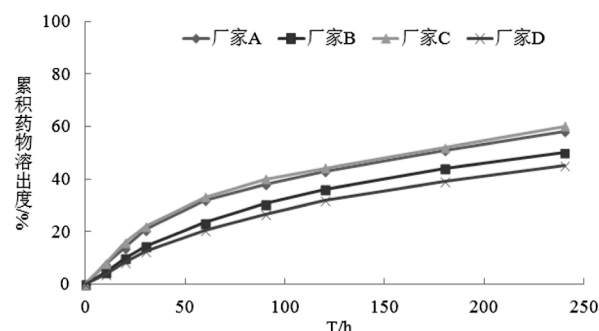
本研究以进口奈韦拉平片作为参比制剂,采用 USP35 关于奈韦拉平片体外溶出度方法考察了市售其他 3 个厂家制剂的溶出情况,并采用  $f_2$  相似因子法对 3 个厂家制剂在不同溶出介质中的体外溶出度进行了相似性评价。结果表明,只有 1 个国产的奈韦拉平片在 4 种溶出介质中的体外溶出行为与进口制剂有较高的相似性。本研究对患者的用药选择,特别是在有效性和经济性方面具有一定的指导意义。



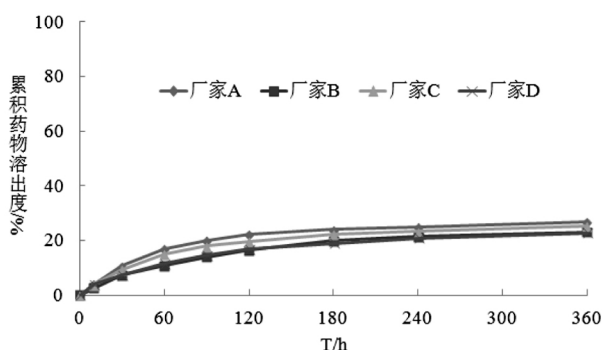
(A): pH1.2



(B): pH2.0



(C): pH4.5



(D): pH6.8

图 1 不同厂家奈韦拉平片在 4 种溶出介质中的溶出曲线及相似性比较 (n=6)

## 参考文献

- (1) 谢沐风. 如何科学、客观地制订溶出度试验质量标准 (J). 中国医药工业杂志 2012 43(3): 23-32.
- (2) 张启明, 谢沐风, 宁保明, 等. 采用多条溶出曲线评价口服固体制剂的内在质量 (J). 中国医药工业杂志 2009 40(12): 946-955.
- (3) 涂国刚, 李少华. 非核苷类逆转录酶抑制剂奈韦拉平 (J). 中国临床药理学与治疗学 2003 8(6): 604-607.
- (4) 张颖, 杜伟宏. 非核苷类 HIV 逆转录酶抑制剂研究进展 (J). 抗感染药学 2006 3(1): 9-14.
- (5) 陶佩珍. 抗艾滋病病毒药物研究进展 (J). 中国新药杂志 2002, 11(11): 842-846.
- (6) Sarkar M, Perumal OP, Panchagnula R. Solid-state characterization of nevirapine (J). Indian J Pharm Sci 2008 70(3): 619-630.
- (7) 美国药典 35 (S). 4040-4042.

## 市售檀香挥发油的质量研究初探

李丽月(广州市正骨医院药剂科 广州 510045)

**摘要:** 目的 调查市售檀香药材的质量情况, 为评价檀香药材市场提供评价数据。方法 采用 2010 年《中国药典》一部薄层色谱法(附录 VI B)对 32 批多个地区市售的檀香药材挥发油进行薄层色谱鉴别, 并与檀香油对照品薄层行为进行对比分析。结果 32 批市售药材薄层色谱行为有明显差异, 其中 11 批市售药材样品与檀香油对照品在相同位置显示相同颜色斑点, 其他市售药材样品均未见与檀香油对照品相同斑点。结论 檀香药材市场较混乱, 市售檀香药材质量参差不齐。

**关键词:** 檀香; 挥发油; 薄层鉴别

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 1006-3765(2017)-03-0890-0074-03

## Studies on Quality of Commercial Sandalwood Volatile Oils

LI Li-yue( Pharmacy department ,Guangzhou Orthopaedic Hospital ,Guangzhou 510045 ,China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To provide data source for evaluation of commercial market of Santali Albi Lignum, through study on quality of commercial Santali Albi Lignum. **METHODS** 32 batches of sandalwood essential oil from different origin of domestic commercial markets were analyzed using TLC in General Principles 0502 of pharmacopoeia of people's republic of China Edition 2015. **RESULTS** The chromatography of 32 batches of commercial sandalwood essential oil was different. Among of them only 12 batches commercial sandalwood had common spot at the  $R_f=0.42$  with the reference substance of sandalwood oil. While others have none common spots with reference substance of sandalwood oil. **CONCLUSION** Sandalwood market is in disorder in which the quality of sandalwood vary. **KEY WORDS:** Santali Albi Lignum; Essential oil; TLC

名贵中药檀香为檀香科植物檀香 *Santalum album* L. 树干的干燥心材。作为药用的檀香心材, 其活性成分主要为具芳香性的挥发油, 而挥发油的主要成分是以檀香醇为主的倍半萜烯类化合物<sup>(1)</sup>。挥发油的质量直接影响着檀香药材的质量。一直以来, 由于檀香自然生长形成心材(即结香)所需周期长, 国内长期依靠进口, 价格昂贵, 尽管近年来国内引种檀香已初有成效, 但还难以满足市场的需求, 檀香依然具有较高的经济效益, 以致檀香市场掺伪、掺假现象时有发生。檀香临床用药的安全性与其有效性问题堪忧<sup>(2)</sup>。

经查阅相关文献, 有关市售檀香药材质量的研究鲜有报

道, 且报道的取材范围较单一, 代表性不强。为追踪当今药材市场上檀香药材的质量情况, 本文采用 2010 年《中国药典》一部薄层色谱法(附录 VI B)对所收集到的多批次国内市售檀香药材挥发油进行薄层色谱鉴别, 并进行对比分析, 以更好地评价各批次市售檀香药材的质量<sup>(3)</sup>。

## 1 材料、仪器与试剂

**1.1 材料** 檀香油对照品(购于广东省药品检验所, 批号: 110789-200005); 32 批购自国内各省市药房或药材市场的檀香药材(批次见表 1)。

**1.2 仪器与试剂** XS225A 电子分析天平(精密度为万分之一), 乙醚、石油醚、乙酸乙酯、无水硫酸钠、对二甲氨基苯甲醛等均为分析纯。硅胶 G 板(青岛海洋化工有限公司)。

作者简介: 李丽月, 女(1987.07-), 毕业于广州中医药大学。学历: 硕士。职称: 中药师。从事中药学专业。E-mail: 593173231@qq.com